

FRENCH REPUBLIC

PATENT

MINISTRY FOR INDUSTRY

SERVICE
of PATENT RIGHTS

P.V. No. 91.934 No. 1.522.261
International classification: C 07 d

New method of preparation of chloro-2 amino-3 pyridine. (Invention of Andrée FAURE and Charles HOFFMANN.)

[Seal]

Limited company known as LABORATOIRES U.P.S.A. residing in France (Hauts-de-Seine).

Applied on January 20, 1967, at 3:03 pm, Paris.

Granted by decree of March 18, 1968.

(official Bulletin of the Patent rights, No. 17 of April 26, 1968.)

(Patent whose delivery was deferred pursuant to Article 11, § 7, of the law of July 5, 1844 modified by the law of April 7, 1902.)

The present invention has as an aim a new process for the preparation of chloro-2 amino-3 pyridine.

Until now, one has prepared this compound by various methods:

- a. by the chlorination of amino-3 pyridine (see O.V. Schick and collaborators, Ber. 1936, 69, 2593); however, besides the chloro-2 amino-3 pyridine, the dichloro-2,6 derivative is also formed, which it is necessary to separate under a high vacuum;
- b. or by reduction of chloro-2 nitro-3 pyridine (see the article quoted above and A.H. Benie and collaborators, J. Chem. Soc. 1952, 2042); however, this last method brings into play the Sandmeyer reaction with amino-2 nitro-3 pyridine (see Tschitschibabin, Kirssanov, Ber. 1927, 60, 766) and is not realizable industrially because of the difficulty of separation of the nitro-3 and nitro-5 isomers which form during the rearrangement of the nitramino-2 pyridine.

The present invention is based on the novel fact that one can apply the Hofmann reaction to the chloro-2 nicotinamide in order to obtain chloro-2 amino-3 pyridine without making contact with the chlorine atom in position 2, which was not obvious, considering the great mobility of the halogen.

To this end, according to the present invention, one treats chloro-2 nicotinamide with bromine or chlorine and an alkali, at -5° to +5°C, preferably at approximately 0°C, then one heats the reaction mixture at approximately 70°C-80°C, then one alkalizes this mixture, after having cooled it beforehand, to precipitate the chloro-2 amino-3 pyridine.

Cold treatment of the chloro-2 nicotinamide by bromine and an alkali in an unexpected way led to an intermediate product, N-bromo chloro-2 nicotinamide, newly produced, which one could separate, whereas the traditional Hofmann reaction by no means enables the formation of such a stable and separable intermediate.

MACHINE ASSISTED TRANSLATION ONLY

Heating of the reaction mixture at 70°C to 80°C, followed by alkalization of the aforesaid mixture cooled beforehand, transforms the intermediate product into chloro-2 amino-3 pyridine.

Preferably, in order to obtain high yields, the reaction mixture is abruptly brought to 70°C to 80°C and maintained it at this temperature, then it is cooled and alkalized.

One can also obtain increased yields by acidifying the reaction mixture before alkalizing it.

The process according to the invention is interesting due to the fact that it has an unquestionable advantage over the known methods, specifically the speed and simplicity of implementation, it makes it possible to separate the chloro-2 amino-3 pyridine with low volumes from solvents, and produces yields close to theory.

One will illustrate the invention using nonrestrictive examples which follow.

Example 1. - a. N-bromo chloro-2 nicotinamide.

Into a reaction flask of 250 ml provided with a mechanical stirrer, a thermometer, and a bulb with bromine, one introduces 15 g of NaOH in tablet form and 160 ml of H₂O. To the formed soda solution, one adds 5.5 ml of bromine. Using an ice bath, one brings the temperature of the contents of the flask to 0°C, then adds 15.3 g of chloro-2 nicotinamide into this at once.

After 15 minutes of stirring at 0°C, one obtains a clear solution.

One slowly acidifies the solution using CH₃-COOH by bringing the solution to -7°C. One needs approximately 30 ml of acetic acid. One quickly filters the precipitate obtained by suction, washes it with cold water, then dries it in a desiccator in the presence of phosphoric anhydride.

One obtains 21 g of white product, having the distinct odor of bromine.

Gross yield: 92%.

Recrystallization in acetic acid gives a white product.

F [melting point]: 156-157°C (capillary tube seal).

Found: C₆H₄N₂BrClO.

Calculated (%):

C: 30.60; N: 11.89; Cl: 15.05; Br: 33.94; H: 1.71.

Found (%):

C: 30.35; N: 11.84; Cl: 15.06; Br: 33.90; H: 2.01.

C: 30.34; N: 11.84; Cl: 14.93; Br: 33.73; H: 2.05.

b. Chloro-2 amino-3 pyridine.

In a flask provided with a mechanical stirrer, one pours a soda solution (4 g of soda in tablet form in 40 ml of H₂O). One heats to 70°C and one adds, in small portions, 10 g of crude N-

MACHINE ASSISTED TRANSLATION ONLY

bromo chloro-2 nicotinamide obtained in the preceding stage in order not to exceed 70°C. After complete addition of the aforesaid reagent, one maintains the reaction mixture at 70°C for five minutes.

After cooling, one acidifies the mixture using $\text{CH}_3\text{-COOH}$ (release of significant CO_2), then precipitates the amine by the addition of 30% NaOH. One collects the precipitate on a filter. The alkaline filtrate is extracted with ether, which by evaporation gives a second jet of amine.

One obtains, after recrystallization of the amine in benzene, 4.45 g of chloro-2 amino-3 pyridine, a product with a pale yellow color.

F: 79°C.

Yield: 78.70%.

Found: $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl}$.

Calculated (%):

C: 46.70; N: 21.79; Cl: 27.57; H: 3.92.

Found (%):

C: 48.85; N: 21.52; Cl: 27.64; H: 3.94.

C: 46.94; N: 21.65; Cl: H: 4.

Example 2. - Into a reaction flask of 250 ml, provided with a mechanical stirrer, a thermometer, and a bulb with bromine, one introduces 15 g of NaOH in tablet form and 160 ml of water. To the soda solution thus formed, one adds 5.5 ml of bromine. Using an ice bath, one brings the temperature of the contents of the flask to 0°C and into it 15.3 g of chloro-2 nicotinamide is added at once. After 15 minutes of stirring at 0°C, one obtains a clear solution.

The solution obtained is poured in a preheated flask at 90°C. In this way, one abruptly brings, in 10 minutes, the temperature of the solution from 0 to 70°C. One maintains the solution at 70°C for 20 minutes.

After cooling one precipitates the amine (chloro-2 amino-3 pyridine) by the addition of soda at 30% (40 ml). It forms an oil which gathers at the bottom of the flask and which crystallizes at rest. One separates the amine obtained by filtration; the extraction of the alkaline filtrate by 40 ml, four times, of ether and eight times with 25 ml of ether, and the evaporation of the solvent, give a second jet of amine.

After purification and recrystallization of the amine in benzene, one obtains 10.7 g of chloro-2 amino-3 pyridine, a product with a pale yellow color.

F: 79°C.

Yield: 85%.

Example 3. - Into a reaction flask of 250 ml, provided with a mechanical stirrer, a thermometer, and a bulb with bromine, one introduces 15 g of NaOH in tablet form and 160 ml of water. With the soda solution thus formed, one adds 5.5 ml of bromine. Using an ice bath, one brings the temperature of the contents of the flask to 0°C and into this adds 15.3 g of chloro-2 nicotinamide at once. After 15 minutes of stirring at 0°C, one obtains a clear solution.

MACHINE ASSISTED TRANSLATION ONLY

The solution obtained is gradually heated to 70°C using hot water-bath. One maintains this temperature for 20 minutes.

After cooling, one acidifies the mixture using acetic acid, then one precipitates the amine (chloro-2 amino-3 pyridine) by the addition of soda at 30% and collects the precipitate on a filter.

One directly obtains a solid product: 63.3 % of chloro-2 amino-3 pyridine. The etherated extraction of the alkaline filtrate provides 31.7% of amine, a product with a very pale yellow color, practically white.

F: 79°C.

Total yield: 95%.

Example 4 - Into a flask, one introduces 2.5 g of soda in tablet form, 10 ml of H₂O, and 80 ml of ClONa at 10° chlorometric. One cools this to 0°C and one adds, under through stirring, 5 g of chloro-2 nicotinamide. After dissolution, one continues to stir for 15 minutes at 0°C.

One gradually heats the reaction mixture at 70°C and one maintains this temperature for 20 minutes.

After cooling, the amine, chloro-2 amino-3 pyridine, is separated according to the method described in Example 1. One obtains 3 g of a product with a yellow-orange color.

F: 79.5°C.

Yield: 78.7%.

Example 5. - In of reaction flask provided with a mechanical stirrer, a thermometer, and a bulb with bromine, one pours 600 ml of 10% aqueous soda solution. One adds 25 ml of bromine at ordinary temperature. One cools the solution to 0°C, then one adds 60 g of chloro-2 nicotinamide. After dissolution, one quickly brings the temperature to 70°C in 10 minutes and one maintains this temperature for 30 minutes. The oil which gathers at the bottom of the flask crystallizes upon cooling. After filtration, the aqueous solution acidified by acetic acid is salted out with 100 ml of concentrated [sic], then extracted with 400 ml of ether. The solvent added to the crystallized product collected is carefully dried on SO₄Na₂ and gives 48 g of chloro-2 amino-3 pyridine in the form of orange crystals.

F: 79°C;

Yield: 93%.

By recrystallization in benzene or water, the chloro-2 amino-3 pyridine separates in the form of yellow crystals with a melting point of 80°C.

Found: C₅H₅N₂Cl.

Calculated (%):

Cl: 27.57; N: 21.79.

MACHINE ASSISTED TRANSLATION ONLY

Found (%):
Cl: 27.46; N: 21.70.

SUMMARY

The present invention has as an aim:

1. A new method for the preparation of chloro-2 amino-3 pyridine, characterized by the following points, taken separately or in combination:

1° One carries out the Hofmann reaction of chloro-2 nicotinamide by treating it with bromine or chlorine and an alkali, at -5° to $+5^{\circ}\text{C}$, preferably approximately at 0°C , then by heating the reaction mixture at approximately 70°C to 80°C , then by alkalizing it, after having cooled it beforehand;

2° One abruptly brings the reaction mixture to 70°C to 80°C , maintains it at this temperature, then it is cooled and alkalized;

3° One acidifies the reaction mixture before alkalization;

4° One gradually heats the reaction mixture at 70°C to 80°C , one maintains it at this temperature, then cools it, acidifies it, then alkalizes it;

5° One supplies to the chloro-2 nicotinamide to the Hofmann reaction in two stages:

a. One treats it with bromine and an alkali at -5°C to $+5^{\circ}\text{C}$, preferably at approximately 0°C , then separates the formed intermediate product--N-bromo chloro-2 nicotinamide;

b. One heats this intermediate product in a state dissolved in an alkali at 70°C to 80°C , one cools the solution, then acidifies it, and alkalizes it.

II. As a new compound, N-bromo chloro-2 nicotinamide [is produced].*

**Limited company called:
LABORATORIES U.P.S.A.**

By procuration

G Beau de Loménie, André Armengaud, G. Houssard,
J.-F. BOISSEL & M. de HAAS

For the sale of the booklets, address inquiries to NATIONAL PRINTING WORKS, 27, rue de la Convention, Paris (15^e).

* [The aim was stated as being the preparation of chloro-2 amino-3 pyridine.]

MACHINE ASSISTED TRANSLATION ONLY

BREVET D'INVENTION

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

P.V. n° 91.934

N° 1.522.261

SERVICE

Classification internationale :

C 07 d

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

Nouveau procédé de préparation de la chloro-2 amino-3 pyridine. (Invention : Andrée FAURE et Charles HOFFMANN.)

Société anonyme dite : LABORATOIRES U.P.S.A. résidant en France (Hauts-de-Seine).

Demandé le 20 janvier 1967, à 15^h 3^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 18 mars 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 17 du 26 avril 1968.)

(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)



La présente invention a pour objet un nouveau procédé pour la préparation de la chloro - 2 amino - 3 pyridine.

Jusqu'à présent, on prépare ce composé par diverses méthodes :

a. Par chloruration de l'amino - 3 pyridine (voir O.V. Schick et ses collaborateurs, Ber. 1936, 69, 2 593) ; mais à côté de la chloro - 2 amino - 3 pyridine, il se forme également le dérivé dichloro - 2,6 qu'il faut séparer sous un vide poussé ;

b. Ou bien par réduction de la chloro - 2 nitro - 3 pyridine (voir l'article cité ci-dessus et A.H. Benie et ses collaborateurs, J. Chem. Soc. 1952, 2 042) ; mais cette dernière méthode met en jeu une réaction de Sandmeyer sur l'amino - 2 nitro - 3 pyridine (voir Tschitschibabin, Kirsanov, Ber. 1927, 60, 766) et n'est pas réalisable industriellement en raison de la difficulté de séparation des isomères nitro - 3 et nitro - 5 qui prennent naissance lors de la transposition de la nitramino - 2 pyridine.

La présente invention est basée sur le fait nouveau que l'on peut appliquer la réaction d'Hofmann au chloro - 2 nicotinamide en vue d'obtenir la chloro - 2 amino - 3 pyridine sans toucher à l'atome de chlore en position -2, ce qui n'était pas évident étant donné la grande mobilité de l'halogène.

A cet effet, selon la présente invention, on traite le chloro - 2 nicotinamide par du brome ou du chlore et un alcali, à -5° à $+5^{\circ}\text{C}$, de préférence à 0°C environ, on chauffe ensuite le mélange réactionnel à 70°C - 80°C environ, puis on alcalinise ce mélange, après l'avoir préalablement refroidi, pour précipiter la chloro - 2 amino - 3 pyridine.

Le traitement à froid du chloro - 2 nicotinamide par du brome et un alcali conduit d'une manière inattendue à un produit intermédiaire, la N - bromo chloro - 2 nicotinamide, produit

nouveau que l'on a pu isoler, alors que la réaction classique de Hofmann ne laisse nullement prévoir la formation d'un tel intermédiaire stable, isolable.

Le chauffage du mélange réactionnel à 70°C - 80°C suivi de l'alcalinisation dudit mélange préalablement refroidi transforme le produit intermédiaire en chloro - 2 amino - 3 pyridine.

De préférence, en vue d'obtenir des rendements élevés on porte brusquement le mélange réactionnel à 70°C - 80°C et le maintient à cette température, puis on le refroidit et on l'alcalinise.

On peut également obtenir des rendements élevés en acidifiant le mélange réactionnel avant de l'alcaliniser.

Le procédé selon l'invention est intéressant du fait qu'il présente un avantage certain sur les méthodes connues à part la rapidité et la simplicité de mise en œuvre, il permet d'isoler la chloro - 2 amino - 3 pyridine avec de faibles volumes de solvants et avec des rendements voisins de la théorie.

On illustrera l'invention par des exemples non limitatifs qui suivent.

Exemple 1. — a. N - bromo chloro - 2 nicotinamide.

Dans un ballon de réaction de 250 ml muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on introduit 15 g de NaOH en pastille et 160 ml de H_2O . A la solution de soude formée on ajoute 5,5 ml de brome. A l'aide d'un bain de glace, on amène la température du contenu du ballon à 0°C et on y verse en une seule fois 15,3 g de chloro - 2 nicotinamide.

Après 15 minutes d'agitation à 0°C , on obtient une solution limpide.

On acidifie lentement la solution à l'aide de CH_3COOH en amenant la solution à -7°C . Il faut 30 ml d'acide acétique environ. On filtre rapidement le précipité obtenu par succion, on

le lave avec de l'eau glacée, on le sèche dans un dessiccateur en présence d'anhydride phosphorique.

On obtient 21 g de produit blanc, présentant une nette odeur de brome.

Rendement brut : 92 %.

Une recristallisation dans l'acide acétique donne un produit blanc.

F : 156-157 °C (tube capillaire scellé).

Analyse : $C_9H_4N_2BrClO$.

Calculé (%) :

C : 30,60; N : 11,89; Cl : 15,05; Br : 33,94; H : 1,71.

Trouvé (%) :

C : 30,35; N : 11,84; Cl : 15,06; Br : 33,90; H : 2,01.

C : 30,34; N : 11,84; Cl : 14,93; Br : 33,73; H : 2,05.

b. Chloro - 2 amino - 3 pyridine.

Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique, on verse une solution de soude (4 g de soude en pastilles dans 40 ml de H_2O). On chauffe à 70 °C et l'on ajoute par petites portions 10 g de N - bromo chloro - 2 nicotinamide brut obtenu dans l'étape a précédente de façon à ne pas dépasser 70 °C. Après addition complète dudit réactif, on maintient le mélange réactionnel à 70 °C pendant cinq minutes.

Après refroidissement, on acidifie le mélange à l'aide de CH_3COOH (dégagement CO_2 important) on précipite l'amine par addition de NaOH à 30 %. On recueille sur filtre le précipité. Le filtrat alcalin est extrait à l'éther et donne par évaporation un second jet d'amine.

On obtient après recristallisation de l'amine dans du benzène 4,45 g de chloro - 2 amino - 3 pyridine, produit de couleur jaune pâle.

F : 79 °C.

Rendement : 78,70 %.

Analyse : $C_5H_6N_2Cl$.

Calculé (%) :

C : 46,70; N : 21,79; Cl : 27,57; H : 3,92.

Trouvé (%) :

C : 48,85; N : 21,52; Cl : 27,64; H : 3,94.

C : 46,94; N : 21,65; Cl : 27,57; H : 4.

Exemple 2. — Dans un ballon de réaction de 250 ml, muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on introduit 15 g de NaOH en pastilles et 160 ml d'eau. A la solution de soude ainsi formée, on ajoute 5,5 ml de brome. A l'aide d'un bain de glace, on amène la température du contenu du ballon à 0 °C et on y verse en une seule fois 15,3 g de chloro - 2 nicotinamide. Après 15 minutes d'agitation à 0 °C, on obtient une solution limpide.

La solution obtenue est versée dans un ballon préchauffé à 90 °C. De cette façon on porte brusquement en 10 minutes, la température de la solution de 0 ° à 70 °C. On maintient la solution à 70 °C pendant 20 minutes.

Après refroidissement on précipite l'amine (chloro - 2 amino - 3 pyridine) par addition de soude à 30 % (40 ml). Il se forme une huile qui se rassemble au fond du ballon et qui cristallise au repos. On sépare l'amine obtenue par filtration; l'extraction du filtrat alcalin par quatre fois 40 ml d'éther et huit fois 25 ml d'éther et l'évaporation du solvant donnent un second jet d'amine.

Après purification, recristallisation de l'amine dans du benzène, on obtient 10,7 g de chloro - 2 amino - 3 pyridine, produit de couleur jaune pâle.

F : 79 °C.

Rendement : 85 %.

Exemple 3. — Dans un ballon de réaction de 250 ml, muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on introduit 15 g de NaOH en pastilles et 160 ml d'eau. A la solution de soude ainsi formée, on ajoute 5,5 ml de brome. A l'aide d'un bain de glace, on amène la température du contenu du ballon à 0 °C et on y verse en une seule fois 15,3 g de chloro - 2 nicotinamide. Après 15 minutes d'agitation à 0 °C, on obtient une solution limpide.

La solution obtenue est chauffée progressivement jusqu'à 70 °C à l'aide d'un bain-marie. On maintient cette température pendant 20 minutes.

Après refroidissement, on acidifie le mélange à l'aide d'acide acétique, puis on précipite l'amine (chloro - 2 amino - 3 pyridine) par addition de soude à 30 % on recueille sur filtre le précipité.

On obtient directement sous forme de produit solide : 63,3 % de chloro - 2 amino - 3 pyridine.

L'extraction étherée du filtrat alcalin fournit encore 31,7 % d'amine, produit de couleur jaune très pâle, pratiquement blanc.

F : 79 °C.

Rendement total : 95 %.

Exemple 4. — Dans un ballon, on introduit 2,5 g de soude en pastilles, 10 ml de H_2O et 80 ml de $ClONa$ à 10° chlorométrique. On refroidit à 0 °C et on ajoute sous bonne agitation 5 g de chloro - 2 nicotinamide. Après dissolution, on continue à agiter pendant 15 minutes à 0 °C.

On chauffe progressivement le mélange réactionnel à 70 °C et on maintient cette température pendant 20 minutes.

Après refroidissement, l'amine chloro - 2 amino - 3 pyridine est isolée suivant la méthode décrite à l'exemple 1. On obtient 3 g de produit de couleur jaune-orange.

F : 79,5 °C.

Rendement : 78,7 %.

Exemple 5. — Dans un ballon de réaction muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on verse 600 ml d'une solution aqueuse de soude à 10 %. On ajoute à température ordinaire 25 ml de brome. On

refroidit la solution à 0 °C, et on y ajoute 60 g de chloro - 2 nicotinamide. Après dissolution, on porte rapidement la température à 70 °C en 10 minutes et l'on maintient cette température pendant 30 minutes. L'huile qui se rassemble au fond du ballon cristallise par refroidissement. Après filtration, la solution aqueuse acidifiée par l'acide acétique est relarguée avec 100 ml de concentrée, extraite avec 400 ml d'éther. Le solvant ajouté au produit cristallisé recueilli est séché soigneusement sur SO_4Na_2 et donne 48 g de chloro - 2 amino - 3 pyridine sous forme de cristaux oranges.

F : 79 °C;

Rendement : 93 %.

Par recristallisation dans du benzène ou dans l'eau, la chloro - 2 amino - 3 pyridine se sépare sous forme de cristaux jaunes fondant à F : 80 °C.

Analyse : $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl}$.

Calculé (%) :

Cl : 27,57; N : 21,79.

Trouvé (%) :

Cl : 27,46; N : 21,70.

RÉSUMÉ

La présente invention a pour objet :

I. Un nouveau procédé de préparation de la chloro - 2 amino - 3 pyridine, caractérisé par les points suivants pris isolément ou en combinaison :

1° On applique au chloro - 2 nicotinamide la

réaction de Hofmann en le traitant par du brome ou du chlore et un alcali, à - 5 ° à + 5 °C, de préférence à 0 °C environ, en chauffant ensuite le mélange réactionnel à 70 °C-80 °C environ puis en l'alcalinisant, après l'avoir préalablement refroidi;

2° On porte le mélange réactionnel brusquement à 70 °C-80 °C, on le maintient à cette température, puis on le refroidit et on l'alcalinise;

3° On acidifie le mélange réactionnel avant l'alcalinisation;

4° On chauffe progressivement le mélange réactionnel à 70 °C-80 °C, on le maintient à cette température, puis on le refroidit, on l'acidifie et ensuite on l'alcalinise;

5° On applique au chloro - 2 nicotinamide la réaction de Hofmann en deux étapes;

a. On le traite par du brome et un alcali à - 5 °C à + 5 °C, de préférence à 0 °C environ, on isole le produit intermédiaire formé N - bromo chloro - 2 nicotinamide;

b. On chauffe ce produit intermédiaire à l'état dissous dans un alcali à 70 °C-80 °C, on refroidit la solution, puis on l'acidifie et on l'alcalinise.

II. En tant que composé nouveau le N - bromo chloro - 2 nicotinamide.

Société anonyme dite :

LABORATOIRES U.P.S.A.

Par procuration :

G. BEAU DE LOMÉNIE, André ARMENGAUD, G. HOUSSARD,

J.-F. BOISSEL & M. DE HAAS